

(Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Victoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg. — Leiter: Dr. *Steinbiß*).

Ist die Fettleber bei Lungenschwindsucht ein Fermentproblem ?¹⁾

Von

Dr. Karl Wilhelm Clauberg,

Assistent am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 6. Juni 1924.)

Obwohl unsere derzeitigen Kenntnisse von der pathologischen Organverfettung durchaus nicht widerspruchsflos gesichert sind, ist das wissenschaftliche Interesse daran in den letzten Jahren nicht sonderlich rege gewesen. Vielleicht ist die außerordentliche Schwierigkeit des Problems daran schuld, vielleicht aber auch der Umstand, daß vielsagende Worte, wie so oft, die Lücken unseres Wissens verdecken. Der letztgenannte Grund scheint mir bei der bisherigen Erklärung u. a. der Phthisikerfettleber vorzuliegen. Bis in die neueste Literatur hinein glaubt man die Bedingungen der Genese dieser häufig zu beobachtenden Fettleber durch ein Wort wie Oxydationshemmung hinlänglich dargetan zu haben. Aber abgesehen davon, daß bindende experimentelle Berechtigungsnachweise hierfür fehlen, reicht dieses Wort nicht allein nicht aus, den Tatbestand zu erklären, sondern ist sogar irreführend.

Angenommen nämlich, die auf Verringerung der Atmungsoberfläche beruhende Oxydationshemmung sei die Vorbedingung der Phthisikerfettleber, dann wäre zu fordern:

1. Eine proportionale Abhängigkeitsbeziehung zwischen Ausmaß der Verfettung und Grad der Lungenerkrankung hinsichtlich Atmungsflächenverminderung. Diese Beziehung ist, wenigstens soweit meine persönliche Erfahrung und die von mir befragter Pathologen reicht, durchaus nicht gegeben. Ich habe vielmehr schwerste Fettlebern bei relativ geringfügigen Lungenbefunden gesehen und umgekehrt schwerste Lungenveränderungen ohne jede Verfettung der Leber.

2. Die bisher ausstehende Begründung der Möglichkeit einer generellen elektiven Oxydationshemmung für den Stoffwechsel des Fettes

¹⁾ Die Untersuchungen konnten durch freundliche Befürwortung des Herrn Ministerialdirektor Prof. Dr. A. *Gottstein* mit Mitteln der *Rockefeller*-Stiftung ausgeführt werden.

gegenüber demjenigen anderer den Körper konstituierender Stoffe. Denn meines Wissens ist für die letztgenannten eine auf Oxydationshemmung beruhende Abbauverminderung nicht nachgewiesen.

3. Die Begründung der Möglichkeit einer isolierten Oxydationshemmung für Fett in einzelnen Organen (Leber, Nieren, Herz). Auch dafür besitzen wir keinen Anhalt. Ich möchte vielmehr meinen, daß bei Oxydationsverzögerung Mästungszustände eintreten müßten, die *allgemeine* Lokalisation haben. Sofern ich den Befund richtig deute, bestätigt dieses etwa folgendes Beispiel: Unsere Hammel, die periodisch Blut zur Vornahme der Wassermann-Reaktion hergeben müssen, erleiden anfangs diffusen Fettansatz und Gewichtsvermehrung.

Aus diesen Gesichtspunkten heraus sah ich mich veranlaßt, dem Problem der Phthisikerfettleber meine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ich umging dabei bewußt die wichtige Frage nach dem vielleicht nicht immer gleichen Ursprung des Fettes in den Leberzellen bei Tuberkulösen (d. h. die Frage, ob Fettspeicherung durch Mästung, Fettwanderung, Synthese oder Phagocytose, Phanerose usw. usw. vorliegt), konzentrierte vielmehr mein Augenmerk auf die Frage, warum der isolierte Fettüberfluß in einem fettarmen Organismus nicht abgebaut und wegtransportiert wird. Dabei ergaben sich mannigfaltige Ausblicke, von denen ich heute einen herausgreifen will:

Das Fett war gegeben. Nach den bisherigen Deutungen sollte Verbrennungsverminderung seine Fortschaffung hindern. Wie aber sollte Verbrennungsverminderung wirksam werden, wenn nicht zuvor die verbrennungsfähigen Stoffe gegeben waren. Diese aber sind erst das Resultat vorangegangener fermentativer Spaltung. Es mußte also zunächst einmal klargestellt werden, ob und in welchem Grade es zur fermentativen Fettspaltung in den Leberzellen solcher verfetteter Organe kommt. Diese Klarstellung habe ich mir zur experimentell zu lösenden Aufgabe gemacht. Bevor ich indes zur Darlegung meiner Ergebnisse übergehe, will ich betonen, daß noch andere Überlegungen für die Stellung meiner Aufgabe maßgebend gewesen sind.

Mir war schon immer aufgefallen, daß die stärksten Grade der Fettlebern in solchen Fällen vorhanden zu sein pflegten, in denen es zu einem besonders schnellen, tödlichen Krankheitsverlauf gekommen war. Es lag nahe, diesen Umstand in Verbindung zu bringen mit einer Verminderung bzw. Aufhebung der immunisatorischen Prozesse des Körpers, um so mehr, als wir heute wissen, daß der Körper im Kampf gegen den Fettstoffe enthaltenden *Koch*schen Bacillus u. a. Lipasen (spezifischer Art?) zu verwenden pflegt und Verminderung der Lipasewirkung z. B. im Serum mancherseits prognostisch übel gedeutet wird. Ich dachte daher auch an eine Verminderung bzw. Beeinträchtigung der Leberlipase im Sinne einer Paralysisierung durch spezifische Tuberkel-

gifte. Daß diese in der Leber sich hervorragend manifestieren könnten, schien mir im Hinblick auf die *entgiftende* Funktion dieses Organs, welche ja eine vermehrte Giftbindung gegenüber anderen Geweben zur Voraussetzung hat, nur natürlich.

Was nun meine an Leberextrakten von Leichen vorgenommenen experimentellen Untersuchungen anbelangt, so möchte ich allgemein vorausschicken, daß ihnen selbstverständlich nach der positiven wie negativen Seite hin alle Schwächen unseres derzeitigen Wissensstandes auf dem Gebiete der Fermentforschung anhaften. Wir sind im Verlaufe unserer Arbeit auf quantitative Vergleiche angewiesen, obwohl wir nicht in der Lage sind, das auf seine Wirkung zu untersuchende Ferment gleich einem chemischen Körper zu isolieren. Wir können also nicht etwa bekannte Fermentmengen vergleichen, sondern sind auf Konstatierung von Wirkungen äußerst labiler Substanzen in heterogensten Gemischen angewiesen, wobei wir nicht wissen, welche die Fermentwirkung hemmenden, welche sie fördernden Beimengungen wir in jedem einzelnen Falle mit in Kauf nehmen müssen, ferner welche diese Wirkung begünstigenden bzw. sie beeinträchtigenden physikalisch-chemischen Bedingungen wir jeweils zu berücksichtigen haben. Bedenkt man dann noch, daß unsere gleichen Gewichtsteilen Leber entnommenen Extrakte in dem Maße verschieden sein können, in welchem Extrahierfähigkeit, Flüssigkeitsgehalt und spezifisches Gewicht von Organ zu Organ wechseln, daß ferner mehr oder weniger fortgeschrittene postmortale Prozesse das Bild ändern können, so möchte es vermessen erscheinen, eine solche Methode überhaupt als Nachweis zu verwenden. Wir wagen es dennoch, sie als Forschungsmittel heranzuziehen. Natürlich bedingen die aufgeführten Mängel, daß unseren Ergebnissen nur eine einstweilige, *mehr orientierende* Bedeutung zukommt, eine Bedeutung, welche in dem Maße steigt, in dem diese Ergebnisse der fortschreitenden Fermentforschung standhalten können¹). Diese orientierende Bedeutung scheint mir schon von Wert, wenn sie eine auch nur eingeschränkt regelmäßige Abhängigkeitsbeziehung zwischen Phthisikerfettleber und lipolytischer Insuffizienz ihres Extraktes aufzudecken vermag.

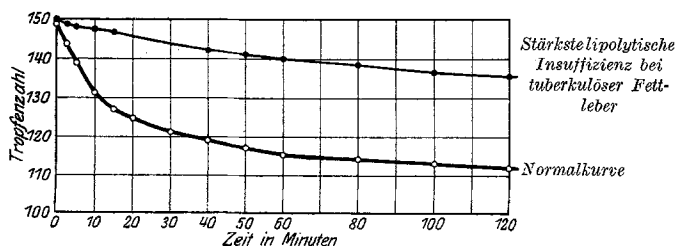
Zur speziellen Technik meiner Versuche sei folgendes bemerkt, wobei ich mich auf Angabe des Notwendigsten beschränke:

Ich war bestrebt, zunächst einmal eine *Wirkungsnorm* für die Fettspaltung spezifischer Fermente der Leber aufzustellen. Diese Norm sollte mir zum Vergleich dienen gegenüber der Fermentwirkung verfetteter Lebern Tuberkulöser. Zu diesem Behuf ließ ich bestimmte

¹) Die modernen Methoden *Willstätters* (s. letzte Jahrgänge der Zeitschr. f. physiol. Chemie), welche aus technischen Gründen nicht benutzt werden konnten, vermögen die genannten Fehlerquellen bereits teilweise auszuschalten. Leider reichen auch sie noch nicht zur Reindarstellung des Fermentes aus.

Mengen Leberextrakt auf bekannte Mengen eigens gewählter Fette bestimmte Zeiten wirken und maß den Spaltungseffekt. Nach vielen Vorversuchen entschied ich mich endgültig für die bekannte *Rona-Michaelis*sche Methode¹⁾, welche stalagmometrisch die Esterspaltung vermittelt Änderung der Oberflächenspannung gesättigter Tributyrinlösungen in Gegenwart einer gleichen H-Ionenkonzentration gewählenden Reaktionsregulators bestimmt. Ich verzichte auf detaillierte Beschreibung dieser Methode, auf die ich mich in rund 20 Vorversuchen einübte und deren genaue Befolgung ich mir angelegen sein ließ. Gesagt sei nur, daß ich mich peinlichster Gleichartigkeit der Versuchsanordnung in jedem einzelnen Falle befleißigte, und daß Lebermaterial von nicht über 24 Stunden alten Leichen zur Verwendung kam, daß ferner in jedem Falle eine Vergleichskontrolle unter Zugabe von Fluornatrium zwecks Aufhebung der Fermentwirkung angesetzt wurde. Bei blutreichen Organen wurde außerdem die eventuell störende Wirkung der Blutserumlipase durch Zugabe von Chin. hydrochl. (gemäß den Angaben *Ronas*) ausgeschaltet.

Aus 20 Versuchen mit Extrakt makro- und mikroskopisch *normaler* Lebern von Leichen verschiedenster Todeskrankheiten resultierte das in folgender graphischer Darstellung wiedergegebene Zeit-Tropfenzahl-Diagramm der Durchschnittswerte als bleibender Maßstab für weitere Versuche. Es stimmt im Prinzip mit dem aus 20 Vorversuchen gleicher Art gewonnenen überein und konnte durch wiederholte Parallelversuche der unter Toluol aufbewahrten Organextrakte in einzelnen bestätigt werden.



Sein zahlenmäßiger Ausdruck findet sich unter Nr. 1 der Tab. I.

10 Versuche mit Extrakten nicht verfetteter Lebern Tuberkulöser ergaben Werte, die durchweg im Normbereiche lagen.

Weiterhin erwies es sich als zweckmäßig, einen Maßstab für den Grad der Verfettung der untersuchten Fettlebern zu haben. Ursprünglich dachte ich daran, analytisch chemische Fettbestimmungen vorzunehmen,

¹⁾ *Rona* und *Michaelis*, Biochem. Zeitschr. **31**; s. ferner *Rona*, Biochem. Zeitschr. **111**, 118, 130.

die ja am exaktesten sind. Indes wissen wir aus den *Rosenfeldschen* Untersuchungen, daß die makro- und mikroskopischen Verfettungen dem absoluten Fettgehalt nicht parallel zu gehen brauchen. Es mußte also ein anderer Weg eingeschlagen werden. Ich bin schließlich dazu gekommen, folgende aus dem mikroskopischen Bild (Scharlachfärbung) hergeleitete Skala aufzustellen, die für unsere Zwecke völlig ausreicht:

Fettgehalt null = (F_0); Fettgehalt maximal, d. h. keine Leberzelle ohne Fett, Plasma optimal verdrängt = (F_4). Die Zwischenwerte (F_1) — (F_3) ergeben sich durch Zählung und Schätzung des mikroskopischen Bildes, und zwar entspricht (F_1) $\frac{1}{4}$, (F_2) $\frac{1}{2}$, (F_3) $\frac{3}{4}$ von (F_4).

Tab. I gibt nun, angeordnet nach steigender Esterspaltung, die Werte wieder, welche ich bei Untersuchung von Phthisikerfettlebern erhalten habe. Die geprüften Organe stammten alle von hochgradig kachektischen Individuen.

Tabelle I.

Nr.	Fettgehalt der Leber	Tropfenzahl nach Minuten												Kontrolle nach Minuten		Ungefähre Wirkungsziffer auf Normwert = 1 berechnet		
		0	2,5	5	10	15	20	30	40	50	60	80	100	120	0	120	aus	beträgt
1	Normal- kurve	149	144	139	131	127	125	121	119	117	115	114	113	112	—	—	—	1
2	F ₂	150	149	149	148	148	148	146	145	143	142	139	136	133	149	150	⁵ / ₈₀ u. ^{2,5} / ₅₀	0,055
3	F ₂	150	149	148	148	147	—	—	142	141	140	138	136	135	149	148	⁵ / ₇₀ „ ⁷ / ₁₂₀	0,06
4	F ₃	148	147	145	143	141	140	138	138	136	134	133	133	131	148	145	⁵ / ₂₅ „ ¹⁰ / ₁₂₀	0,08
5	F ₃	149	146	145	144	—	142	140	138	137	136	132	132	129	150	150	⁴ / ₃₀ „ ¹⁰ / ₁₁₀	0,11
6	F ₂	151	150	149	148	146	142	138	137	135	134	134	132	131	152	151	¹⁰ / ₁₂₀ „ ⁵ / ₂₅	0,14
7	F ₂	149	148	146	144	142	141	139	139	136	132	130	126	122	149	149	⁵ / ₃₀ „ ³⁰ / ₁₂₀	0,18
8	F ₂	151	150	148	136	—	—	127	126	127	125	122	121	120	153	152	¹⁵ / ₃₀ „ ³⁰ / ₁₀₀	0,4
9	F ₁	149	147	145	142	139	135	131	125	122	121	119	117	118	150	151	⁵ / ₁₅ „ ⁵⁰ / ₁₀₀	0,41
10	F ₂	156	153	147	138	138	136	130	—	125	122	120	119	115	155	154	⁵ / ₁₀ „ ⁴⁰ / ₁₀₀	0,45
11	F ₁	151	149	145	138	135	133	128	125	124	121	120	120	118	150	149	²⁰ / ₄₀ „ ³⁰ / ₆₀	0,5
12	F ₂	148	147	146	142	139	134	129	125	121	117	116	113	113	149	149	⁵ / ₁₅ „ ⁵⁰ / ₆₀	0,58
13	F ₂	147	143	139	129	124	—	121	120	119	118	116	117	115	148	149	⁵⁰ / ₁₀₀ „ ⁵ / ₅	0,75
14	F ₃	150	139	133	122	121	122	—	120	118	115	115	114	114	151	149	⁵ / _{2,5} „ ⁸⁰ / ₁₀₀	1,4
15	F ₁₋₂	146	142	137	128	—	—	116	113	—	112	—	110	110	146	143	⁵⁵ / ₃₀ „ ¹²⁰ / ₆₀	1,9
16	F ₁	144	141	138	125	—	115	—	112	111	—	—	108	109	144	143	²⁰ / ₁₀ „ ¹²⁰ / ₄₀	2,5

Ein oberer extremer Wert (Fall 3 dieser Tabelle) findet sich außerdem in der graphischen Darstellung, um den Vergleich mit der Normalkurve zu erleichtern.

Nehmen wir den Satz der Fermentlehre an, daß sich die Fermentmengen (vorläufig genauer Fermentwirkungen) umgekehrt wie die Zeiten gleichen Umsatzes verhalten, so ergibt sich durch Vergleich: Die Tropfenzahlen 139 bzw. 143 wurden z. B. für Fall 2 nach 80 bzw. 50 Minuten Versuchsdauer erreicht, in der Normalkurve bereits nach

5 bzw. rund 2,5 Minuten, d. h. der Fettleberextrakt stärkster Insuffizienz hat eine Fermentwirkung von $\frac{5}{80}$ d. i. 0,06 bzw. rund $\frac{2,5}{50}$ d. i. 0,05, also im Mittel 0,055, bezogen auf normale Fermentwirkung = 1.

Die ähnlich ermittelten Durchschnittswerte der anderen 14 Fälle finden sich in der letzten Spalte von Tab. I. Es fällt auf, daß die lipolytische Insuffizienz *nicht* durchweg proportional ist dem vermehrten Fettgehalt der Lebern.

Bevor ich zur Deutung meiner Ergebnisse schreite, will ich noch nebenstehende Tab. II von Versuchen darbieten, die entweder Fettlebern anderer als tuberkulöser Ätiologie entsprechen oder aus dem Rahmen aller anderen mehr oder weniger herausfallen.

Angeichts der Fälle 1 u. 4 dieser Tabelle könnte man in Anlehnung an die alte Oxydationshemmungstheorie daran denken, daß die durch Stauung bedingte CO_2 -Anreicherung paralyisierend auf die Lipase wirke. Dieser Frage wurden 10 Kontrollversuche unter künstlicher CO_2 -Anreicherung gewidmet, die keinen

Tabelle II.

Nr.	Fettgehalt der Leber	Besondere Bemerkungen	Ernährungs- zustand	Tropfenzahl nach Minuten											Kon- trolle nach Minuten		Ungefähre Wirkungsziffer auf Normwert ≈ 1 berechnet	beträgt			
				0	2,5	5	10	15	20	30	40	50	60	80	100	120			0	120	aus
1	F ₀	Stauungsleber. Myokard- schwelen	mittel mittel reduziert	153	151	151	147	147	145	143	141	140	137	133	126	125	151	151	$\frac{20}{120}$ u. $\frac{4}{50}$	0,11	
2	F ₀	Stauungsikterus		152	121	120	118	116	115	115	—	—	—	114	—	—	112	151	146	$\frac{40}{5}$ „ $\frac{80}{60}$	4,65
3	F ₂	Sepsis		149	147	143	136	133	130	129	129	127	127	127	125	125	123	148	149	$\frac{15}{50}$ „ $\frac{20}{80}$	0,275
4	F ₂	Endocarditis productiva, hochgradige Stauungs- leber		150	150	150	148	146	140	139	138	138	137	135	135	134	149	150	$\frac{5}{30}$ „ $\frac{7,5}{120}$	0,11	
5	F ₃	Diffuse Parenchymdegene- ration der Leber mit zen- traler Verfettung . . .	reduziert	147	141	137	125	120	120	118	118	117	115	114	114	112	150	146	$\frac{20}{10}$ „ $\frac{50}{50}$	1,5	
6	F ₃₋₄	Alkoholismus, Interstitielle luetische Pankreatitis .	sehr gut, sub- cutanes Fett 3—4 cm	138	126	120	114	114	113	—	110	—	105	—	105	105	143	142	$\frac{17,5}{2,5}$ „ $\frac{120}{20}$	6,5	

Einfluß auf den Spaltungsprozeß zeitigten¹⁾). Auch konnte ein ähnlicher Befund an verschiedenen anderen Stauungslebern nicht mehr erhoben werden.

Fall 2 dieser Tabelle bestätigt die Ansicht, der zufolge Gallensäuren aktivierend auf Lipasen wirken sollen.

Die geringe Anzahl der zur Untersuchung sich bietenden Fettlebern von anderen als tuberkulösen Fällen schließt von vornherein die Möglichkeit verallgemeinernder Urteile aus.

Überblicken wir nun noch einmal kurz meine Befunde, so können wir resümierend sagen:

Von 15 Versuchen an Extrakten aus Phthisikerfettlebern zeigten 12 (das sind rund 80%) eine mehr oder weniger große Verminderung der Lipolyse. Denen stehen gegenüber rund 40 Versuche an Extrakten anderer Lebern, von welchen sich nur die in Tab. II verzeichneten 3 (das sind 7,5%) lipolytisch insuffizient erwiesen. Von diesen 3 waren noch 2 Fettlebern.

Bei aller Vorsicht der Deutung, welche Vorsicht wir nach obigen Darlegungen nicht ernst genug betonen können, läßt sich doch — wie ich meine — berechtigt erklären, daß meine Versuchsergebnisse eine gewisse Abhängigkeitsbeziehung zwischen Phthisikerfettleber und lipolytischer Insuffizienz wahrscheinlich machen, zumindest aber das gestellte Problem stützen, und somit die Kritik gegen die nicht haltbare Oxydationshemmungstheorie heben. Den Umstand, daß die lipolytische Insuffizienz nicht durchweg proportional war dem Fettgehalt der untersuchten Lebern möchte ich einstweilen so auslegen: Nicht jede lipolytische Insuffizienz muß zur Organverfettung führen, sondern nur diejenige, welche gleichzeitig mit Bedingungen zusammentrifft, die fett-speichernd wirken. Diese Bedingungen aber können von Fall zu Fall in ihrem Ausmaß, unabhängig von dem Grade der lipolytischen Insuffizienz variieren.

Weitere Untersuchungen müssen lehren, ob meine Resultate Ausdruck einer Regel sind und ob ihre Deutung richtig ist, müssen insbesondere zeigen, ob die negativen Resultate der Mangelhaftigkeit unserer derzeitigen Fermentmethoden zur Last gelegt werden können.

¹⁾ Gelegentlich einer mündlichen Unterredung mit Herrn Prof. *P. Rona*, welche die Kritik vorliegender Arbeit zum Gegenstande hatte, erklärte mir dieser, daß auch er in einschlägigen Versuchen von O und CO₂ weder fördernden noch hemmenden Einfluß auf die Fermentwirkung beobachtet habe.